

Fibrinolyse de l'embolie pulmonaire

C. Le Gall, M. Dutech, K. Sarhaoui

Les embolies pulmonaires sont classées selon le degré d'obstruction vasculaire en embolies pulmonaires massives (en état de choc), submassives (cœur pulmonaire aigu sans état de choc) et non graves. Le pronostic vital des embolies pulmonaires massives est engagé, ce qui justifie l'utilisation des traitements thrombolytiques. Le rt-PA est actuellement l'agent fibrinolytique de référence dans l'embolie pulmonaire avec plusieurs protocoles d'utilisation. Son utilisation induit un risque hémorragique non grave dans 10 % des cas et grave dans 1,2 % des cas. Les embolies pulmonaires submassives ont une surmortalité dans les registres internationaux (7 à 15 %). Le bénéfice de la fibrinolyse dans ce sous-groupe de patients n'est à ce jour pas formel et ne repose que sur des arguments indirects. La fibrinolyse n'est réservée qu'aux patients dont l'évolution n'est pas favorable sous traitement médical standard. La fibrinolyse peut être un échec dans 8 % des cas. Il semble alors préférable de faire une embolectomie que de tenter une seconde fibrinolyse.

Mots clés : Embolie pulmonaire massive ; Embolie pulmonaire submassive ; Fibrinolyse ; Thrombolyse

Plan

Pourquoi la fibrinolyse dans l'embolie pulmonaire ?

Conséquences hémodynamiques et respiratoires de l'embolie pulmonaire

Les modifications respiratoires et cardiaques dans le cadre d'une migration embolique sont nombreuses [1]. L'importance de l'embolie et la présence ou l'absence de pathologie cardiopulmonaire préexistante, conditionnent l'état hémodynamique et respiratoire de l'embolie pulmonaire (EP) aiguë. À la classique courbe obstruction/résistance artérielle pulmonaire (Fig. 1) peut

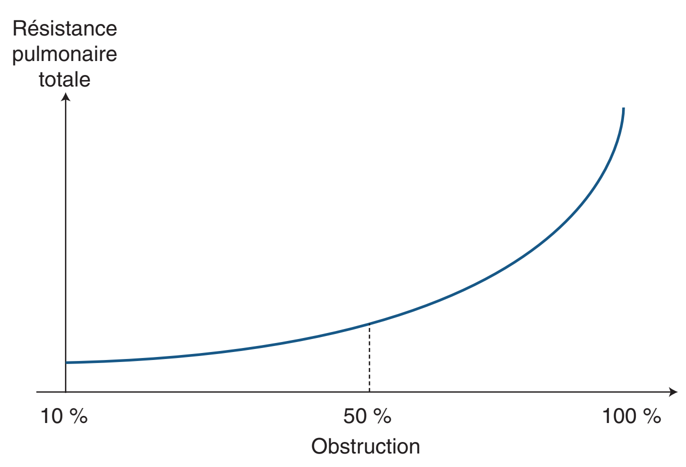


Figure 1. Courbe obstruction/résistance pulmonaire.

être superposée une courbe sévérité/mortalité [2] (basée sur la taille de l'embolie et le statut cardiopulmonaire préexistant) (Fig. 2).

De cette courbe, la « Task Force » européenne [1] a individualisé : les EP non massives sans retentissement hémodynamique, les EP massives qui s'accompagnent d'un état de choc (hypotension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou une baisse de plus de 40 mmHg de la pression artérielle par rapport aux chiffres habituels non causés par un trouble du rythme récent, une hypovolémie ou un sepsis) et les EP submassives qui se définissent par la présence d'un cœur pulmonaire aigu à l'échographie cardiaque mais sans retentissement clinique immédiat. Cette distinction est essentielle car le pronostic des EP est radicalement différent selon qu'il existe ou pas un retentissement droit, et l'impact sur la mortalité est également radicalement différent selon qu'il existe ou non un retentissement clinique hémodynamique.

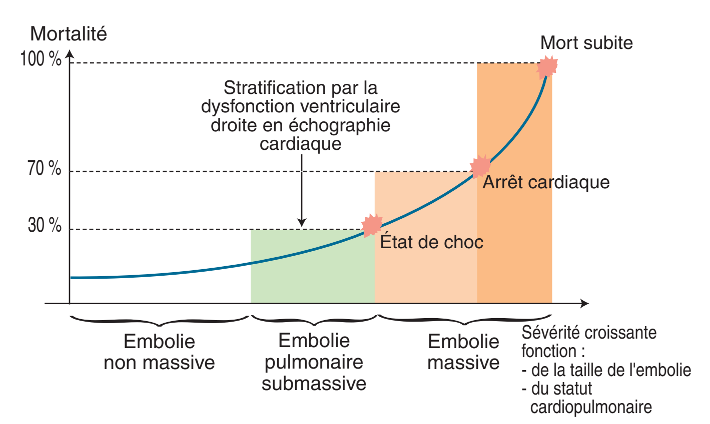


Figure 2. Courbe résistance/mortalité. Classification des embolies pulmonaires.

■ Mortalité et facteurs pronostiques

Mortalité

L'EP demeure une pathologie sous-diagnostiquée et sous-traitée. Si l'on se réfère à des séries autopsiques, l'incidence des EP causant, contribuant ou accompagnant le décès chez les patients hospitalisés est de l'ordre de 15 % sur les 40 dernières années sans évolution évidente [3, 4]. De la même façon, les EP diagnostiquées ante mortem ne représenteraient que 30 % des EP fatales soulignant l'importance des diagnostics non portés [5]. La mortalité par EP, malgré d'importants progrès, demeure élevée et dépend de la présentation clinique initiale. Dans les séries de patients dont le diagnostic d'EP sans critère de gravité a été porté et qui ont bénéficié d'un traitement (études cliniques sur les traitements par héparine de bas poids moléculaire), on observe une mortalité beaucoup plus faible de l'ordre de 1,8 % à 4,1 % [6, 7]. Dans la « vraie vie », la mortalité semble être beaucoup plus importante, même lorsque le diagnostic et le traitement sont entrepris. Dans le registre international ICOPER [8] (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry), cohortes d'EP diagnostiquées, la mortalité reste de l'ordre de 17,4 % à 3 mois avec une mortalité directement attribuable à l'embolie une fois sur deux. Dans le registre MAPPET [9] (Management Strategies and Determinants of outcome in Acute Pulmonary Embolism Trial) 1001 patients ayant une EP aiguë avec des critères cliniques de gravité ont été inclus dans un registre. Les patients ont été classés dans 4 groupes : le groupe 1 des EP submassives donc bien tolérées cliniquement, le groupe 2 des EP avec hypotension mais sans état de choc et ne nécessitant pas le recours aux catécholamines, le groupe 3 en choc cardiogénique avec nécessité de catécholamines et enfin le groupe 4 nécessitant une réanimation cardiopulmonaire lors de la prise en charge. La mortalité par EP respective dans chacun de ces groupes est de 7,1 % dans le groupe 1 (donc une mortalité supérieure à celle des EP non massives), de 14 % dans le groupe 2, de 23 % dans le groupe 3 et de 60 % dans le groupe 4.

Deux tiers des patients qui décèdent d'EP, meurent dans l'heure qui suit la migration, ce qui souligne à quel point dans ces formes graves il est important d'établir rapidement le diagnostic et il est urgent d'appliquer une thérapeutique de désobstruction [5].

Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques identifiés dans le registre ICOPER [8] retrouvent six facteurs indépendants, induisant une surmortalité : âge supérieur à 70 ans (RR [risque relatif] 1,6, IC [indice de confiance] 95 % : 1,1-2,3), un cancer évolutif (RR 2,3, IC 95 % : 1,5-3,5), une insuffisance cardiaque congestive (RR 2,4, IC 95 % ; 1,5-3,7), une bronchopneumopathie obstructive (RR 1,8, IC 95 % : 1,2-2,7), une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg (RR 2,9, IC 95 % : 1,7-5), une fréquence respiratoire supérieure à 20 par minutes (RR 2, IC 95 % : 1,2-3,2), une hypokinésie du ventricule droit (RR 2, IC 95 % : 1,3-2,9). D'autres études ont confirmé ces données pronostiques [10]. Grifoni [11] qui a réalisé une échographie cardiaque à 209 patients qui avaient une EP, a montré que chez les patients qui n'avaient ni état de choc ni hypotension, 65 avaient une dysfonction ventriculaire droite caractérisée par au moins un des signes suivants : dilatation sans hypertrophie du ventricule droit (VD), septum interventriculaire paradoxal ou HTAP au doppler. Ce groupe de patients comparativement aux 97 patients restants avait 10 % de détérioration (contre 0 %) avec 3 décès par EP contre 0. L'échographie cardiaque doit donc être proposée aux patients qui présentent soit des critères cliniques de gravité, soit des arguments faisant penser que l'EP, bien que correctement tolérée d'un point de vue hémodynamique, se classe dans la catégorie des EP submassives dont le pronostic malgré la mise en œuvre d'un traitement anticoagulant simple est mauvais. Pour repérer les patients, sans état de choc mais dont le pronostic impose une échographie cardiaque rapidement, le clinicien dispose d'outils de tri basés sur un score clinique, l'utilisation de marqueurs biologiques et possiblement dans un futur proche l'évaluation du rapport VD/VG (ventricule gauche) à l'angioscanner thoracique (qui est devenu l'examen diagnostique le plus utilisé dans la phase diagnostique).

Score

Une stratification du risque évolutif a été publiée sous forme d'un score par l'équipe de Genève [12] (Geneva Risk Score) permettant de repérer les patients à risque de mortalité, de récidive d'EP et de complication hémorragique majeure. L'intérêt de ce score est de permettre de repérer les patients dont l'évolution sera compliquée et qui nécessitent a priori une échographie cardiaque. Un score élevé (≥ 3) suggère la réalisation d'une échographie cardiaque (mais ceci n'a pas été démontré) et une orientation particulière du patient.

Marqueurs biologiques cardiaques

La troponine et le dosage de BNP ou de NT pro-BNP (*brain natriuretic peptid*) permettent actuellement de stratifier le risque de mortalité par EP et peuvent être faits facilement aux urgences. La troponine et le dosage de BNP sont prédictifs de mortalité indépendamment de l'état de choc dans l'EP quand ils sont élevés (le seuil retenu pour le BNP est de 50 pg/ml) [13]. Les patients en état de choc évident n'ont pas d'indication à ces dosages qui ne modifient pas leur prise en charge. En revanche, pour Goldhaber, leurs dosages devraient être systématiques et répétés dans tous les autres cas de figure (deux dosages à 6 heures d'intervalle si la symptomatologie attribuée à l'EP est inférieure à 6 heures). Ils permettraient d'identifier la sous-population de patients devant bénéficier d'une échographie cardiaque rapidement [14, 15].

Angioscanner thoracique

Récemment des études ont mis en évidence que la dilatation des cavités droites à l'angioscanner permettait de détecter des EP avec un mauvais pronostic lorsque le rapport VD/VG était supérieur à 0,9 [16, 17]. Plusieurs études semblent aller dans ce sens. Néanmoins la mise en pratique de l'évaluation de ce rapport dans le contexte de l'urgence n'est pour le moment pas applicable.

La reconnaissance d'EP à mauvais pronostic justifie la poursuite des recherches pour l'amélioration des performances diagnostiques, pour l'amélioration de l'évaluation de la gravité et pour l'intensification de traitement. Mais à ce jour une relation bénéfique d'incertitude existe entre l'administration d'une fibrinolyse et la plupart des critères de mauvais pronostic identifiés. En dehors de l'état de choc clinique, la fibrinolyse n'a

pas à ce jour démontré clairement qu'elle pouvait être bénéfique aux patients ayant des facteurs de mauvais pronostic. L'ensemble des indicateurs sus-cités sont donc des indicateurs de sévérité mais pas des indications à fibrinolyser le patient.

■ Quels agents fibrinolytiques ? Quels modes d'action ? Quelles voies ? Quels modes d'administration ? Quels effets secondaires ?

Les principales molécules qui ont été évaluées dans l'EP sont la streptokinase (SK), l'urokinase (UK) et le *recombinant tissue plasminogen activator* (rt-PA). Ces drogues ont été approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) dans l'EP. La saruplase (rscu-PA) n'a fait l'objet que d'études anecdotiques [18], quant à la retéplase qui est largement utilisée dans le syndrome coronarien ST+ elle a été comparée à l'altéplase dans une étude avec a priori une efficacité comparable. D'autres agents fibrinolytiques ont été testés mais ne sont pas actuellement couramment employés dans la fibrinolyse de l'EP (publications anecdotiques notamment dans des arrêts cardiaques inopinés) ou n'en sont qu'au stade du développement animal [19-21].

Ces médicaments agissent en convertissant directement ou indirectement le plasminogène en plasmine. La plasmine lyse la fibrine et donc le thrombus. Par ailleurs, l'activation du plasminogène systémique interfère aussi avec d'autres facteurs de la coagulation en les inhibant (fibrinogène, facteur II, V et VIII). Les agents fibrinolytiques sont actuellement classés en fonction de leurs actions pharmacologiques : spécificité et affinité vis-à-vis de la fibrine.

La streptokinase (SK) est une protéine bactérienne purifiée isolée à partir d'un streptocoque du groupe C bêtahémolytique. Elle se fixe sur le plasminogène pour activer la transformation par d'autres facteurs du plasminogène en plasmine. La streptokinase a une faible spécificité et une faible affinité pour la fibrine. Son inconvénient majeur est d'être fortement antigénique et d'induire la présence d'anticorps circulants qui l'inactivent et qui peuvent induire des réactions allergiques sévères. Elle ne doit pas être réadministrée dans les 6 mois suivant son utilisation [22]. L'urokinase (UK) a été isolée dans l'urine humaine ou de cultures de cellule de reins humains embryonnaires. Comme la SK il s'agit d'une molécule à faible spécificité et faible affinité pour la fibrine. L'UK contrairement à la SK agit directement pour transformer le plaminogène en plasmine. Elle n'a pas l'inconvénient d'être antigénique comme la SK.

Le rt-PA est une molécule plus récente produite par les cellules endothéliales. Depuis les années 1980, il est produit par génie génétique. Comme l'UK, il transforme directement le plasminogène en plasmine et n'est pas antigénique. Son avantage par rapport à l'UK est d'avoir une haute spécificité et une haute affinité pour la fibrine.

Des études comparatives ont été faites de ces différents thrombolytiques dans l'EP. La plus ancienne (USET 1974) [23] et la plus importante (167 patients) a comparé un bras UK 2 000 UI/kg en bolus suivi de 2 000 UI/kg/h pendant 12 heures ou 24 heures et un bras SK 250 000 UI en bolus puis 100 000 UI/h pendant 24 heures. La désobstruction précoce évaluée par l'évaluation hémodynamique à 24 heures, un score angiographique et une scintigraphie à 24 heures montrent des résultats comparables dans les trois groupes. À 3 et 6 mois la résolution scintigraphique des defects est identique. Il n'y a pas de différence de mortalité, de récidive embolique ou d'hémorragie majeure dans les trois groupes. Les études ultérieures de 1988 [24-28] à 1998 ont comparé le rt-PA 100 mg sur 2 heures à différents dosages d'UK sur 2, 12 ou 24 heures ou différents dosages de SK (2 ou 12 heures). L'ensemble de ces études montre une diminution un peu plus rapide des résistances artérielles pulmonaires dans le groupe rt-PA mais à 2 heures et à 12 heures les données deviennent comparables.

L'utilisation des thrombolytiques a soulevé plusieurs questions quant à leurs modes d'utilisation. Certains auteurs ont discuté l'administration locale des fibrinolytiques afin de délivrer le plus près du thrombus le médicament, afin d'améliorer la désobstruction et sa vitesse et enfin afin de réduire les doses nécessaires et donc potentiellement de réduire les risques hémorragiques. Une seule étude contrôlée [29] randomisée a comparé la voie systémique et la voie locale d'administration du rt-PA. Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration de la désobstruction et de diminution du risque hémorragique. Il n'y a à ce jour pas de preuves suffisantes pour justifier l'utilisation in situ des agents thrombolytiques et la voie systémique est la seule recommandable dans la pratique.

Le mode d'administration a également évolué au fil du temps avec au départ des protocoles longs de 12 à 24 heures puis des protocoles plus courts de 2 heures que l'agent utilisé soit la SK, l'UK ou le rt-PA. Les différentes molécules ont dans le même temps été comparées l'une à l'autre. L'étude USET en 1974 [23] a comparé trois régimes : 12 heures d'UK ou 24 heures d'UK ou 24 heures de SK. Ces trois modes d'administration ne mettaient pas en évidence de différence en termes de mortalité, de récidive embolique ou de complications hémorragiques majeures.

Une deuxième ligne d'étude s'est ensuite déroulée comparant cette fois le rt-PA en 2 heures à des régimes d'UK de 2, 12 ou 24 heures et à des perfusions de SK de 2 ou 12 heures [24, 28].

L'ensemble de ces études comparant des protocoles courts de 2 heures à des protocoles longs de 12 à 24 heures met en évidence une supériorité à 2 heures des traitement courts en termes d'amélioration angiographique et hémodynamique. Ce bénéfice disparaît à 24 heures. Quand des protocoles de 2 heures avec l'UK [26] ou avec la SK [25] sont comparés avec l'administration de rt-PA en 2 heures, il y a une équivalence des trois molécules précocement et à 24 heures en termes de désobstruction et d'amélioration hémodynamique. Les risques hémorragiques semblent équivalents [25, 27] ou moins importants [24] avec les protocoles courts de 2 heures qu'avec les protocoles longs. Les protocoles courts de rt-PA, UK ou SK ne montrent pas de différence significative en termes d'accident hémorragique entre chacune de ces molécules [26, 28].

Il ressort de ces études que les trois agents fibrinolytiques (rt-PA, l'UK et la SK) sont équivalents en termes hémodynamiques précocement et à 24 heures lorsqu'ils sont administrés avec des protocoles de 2 heures. Les protocoles de 2 heures sont supérieurs aux protocoles des 12 à 24 heures sur la désobstruction et l'amélioration hémodynamique précoce.

Des auteurs [30, 31] ont plus récemment testé des bolus fibrinolytiques versus des protocoles de 2 heures. L'objectif était d'amener sur une période plus courte une dose plus importante de fibrinolytiques tout en diminuant la dose totale administrée afin d'améliorer la désobstruction et de diminuer les complications hémorragiques. L'efficacité de ce mode d'administration a été confirmée mais il n'a pas été noté de réduction significative des accidents hémorragiques.

D'autres auteurs se sont intéressés à la relation qui liait l'efficacité de l'administration d'un fibrinolytique à la durée d'évolution des symptômes. Les critères d'inclusion des études étaient alors très larges puisque certaines études n'incluaient que des patients ayant des symptômes datant de moins de 5 jours alors que d'autres en incluaient qui avaient des symptômes évoluant depuis 15 jours. Daniels [32] a montré en 1997 qu'il existait bien une relation inverse entre l'efficacité de la désobstruction et le temps écoulé entre les premiers symptômes et l'administration du fibrinolytique. Chaque jour supplémentaire après le début des symptômes diminue de 0,8 % la reperfusion pulmonaire après fibrinolyse. Cette relation inverse dicte d'administrer la fibrinolyse le plus tôt possible après le diagnostic d'EP. Néanmoins à 15 jours, il reste un bénéfice en termes de désobstruction à 24 heures à effectuer une fibrinolyse.

■ Agents fibrinolytiques : quels effets démontrés ?

Jusqu'en 1995, l'essentiel des études a comparé l'utilisation de la fibrinolyse à un traitement par héparine dans des populations de patients peu sélectionnés en termes de gravité (incluant des EP non massives, submassives et massives) et dont l'EP était confirmée par une angiographie. Les critères de jugement de ces études étaient essentiellement l'amélioration hémodynamique, angiographique, scintigraphique. Ces études n'avaient pas méthodologiquement la capacité de démontrer une réduction de mortalité compte tenu du petit nombre de patients inclus dans chacune d'elles.

Le mérite de ces études a été d'évaluer une à une l'ensemble des molécules commercialisées en les comparant à l'héparine sur le critère de rapidité de la désobstruction et de la restauration hémodynamique. La première grande étude date des années 1970 : Urokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET) [33]. Cette étude a inclus 160 patients qui avaient le diagnostic d'EP confirmée par une angiographie pulmonaire. Ils étaient randomisés pour être traités par héparine standard ou par une perfusion continue d'UK sur 12 heures suivie d'un traitement par héparine standard. Les patients étaient réévalués à 24 heures sur l'amélioration hémodynamique, l'amélioration de la perfusion par angiographie et scintigraphie. L'étude montre une supériorité de l'UK par rapport à l'héparine sur ces critères de jugement. En revanche, les scintigraphies répétées ont mis en évidence une perte de ce bénéfice à partir de 24 heures avec des séries scintigraphiques qui montrent que la perfusion pulmonaire est superposable à j5, j14, aux troisième, sixième et douzième mois. Par ailleurs, le taux de récidive et de mortalité est identique dans les deux groupes. Une étude [34] a évalué des patients inclus dans l'étude UPET [33] ou USPET [23]. Le critère de jugement de cette étude était alors la capacité de diffusion pulmonaire et le flux de perfusion pulmonaire à 14 jours et 1 an. L'amélioration de la microcirculation semblait meilleure dans le groupe « fibrinolyse » avec une amélioration persistante à 1 an.

D'autres études ont fait suite à UPET comparant un agent fibrinolytique avec l'héparine. Toutes ces études ont évalué des paramètres hémodynamiques et perfusionnels plus que des paramètres cliniques comme la mortalité ou des durées de séjours (qui s'ils sont rapportés sont ininterprétables d'un point de vue statistique compte tenu de la petite taille de la plupart des études).

Tibbutt [35] en 1974 a comparé sur un groupe de 30 patients une randomisation dans un bras héparine intrapulmonaire à un bras SK intrapulmonaire à la dose de 600 000 UI en bolus puis 100 000 UI/h pendant 72 heures. À 72 heures il y a une meilleure perfusion et une amélioration hémodynamique supérieure dans le groupe SK mais aucun effet sur la mortalité ou les récidives emboliques.

Ly [36] en 1978 a randomisé 20 patients ayant une EP dans un groupe héparine seule versus SK 250 000 UI en bolus suivi de 100 000 UI/h pendant 72 heures. À 72 heures, l'évaluation angiographique met en évidence une supériorité du groupe SK. Il n'y a pas de différence sur la mortalité.

Marini [37] en 1988 a randomisé 30 patients qui avaient une EP dans un groupe héparine seule, versus UK 800 000 UI/12 h 3 jours consécutifs, versus UK 3 300 000 UI sur 12 heures. La perfusion pulmonaire évaluée dans l'année qui suit ne diffère pas dans chacun des groupes et l'hémodynamique est identique dans chacun des groupes à 1 semaine.

PIOPED [38] en 1990 a comparé quatre patients traités par héparine versus neuf patients traités par rt-PA (première étude évaluant cet agent fibrinolytique, 40 à 90 mg sur une période de 40 à 90 min). Les critères de jugement étaient très précoces : une baisse des résistances pulmonaires était constatée 1 heure 30 après le début du traitement dans le groupe rt-PA, mais à 2 heures pas d'amélioration angiographique significative. À j1, j2 et j7, tendance à une amélioration de la perfusion pulmonaire mais non significative. Absence de différence sur la mortalité.

Levine [39] a utilisé la même méthodologie mais avec des dosages de rt-PA différents (bolus de 0,6 mg/kg en 2 minutes). Cinquante-huit patients ont été randomisés. La scintigraphie est à 24 heures plus améliorée dans le groupe fibrinolyse mais cette différence disparaît à j7. Absence d'effet sur la mortalité ou les récidives thromboemboliques.

PAIMS 2 [40], publiée en 1992, a comparé chez 36 patients l'héparine versus rt-PA à la dose de 100 mg sur 2 heures. Les scores hémodynamiques et angiographiques s'améliorent plus rapidement dans le groupe fibrinolyse mais à j7 et j30 il n'y a plus de différence entre les deux groupes.

Goldhaber [41] en 1993 a randomisé 101 patients ayant une EP dans un groupe recevant soit de l'héparine soit du rt-PA. L'originalité de ce travail réside dans l'évaluation hémodynamique par une échographie à l'inclusion, puis 3 heures et 24 heures après l'instauration du traitement. Comme dans la plupart des autres études une évaluation de la perfusion pulmonaire était faite à h0 et à h24. Ces patients étaient tous en état clinique stable. Presque 50 % des patients ont dans cette étude une anomalie de cinétique de la paroi ventriculaire droite. À 24 heures, 39 % des patients qui ont été traités par rt-PA ont une disparition de cette anomalie de la cinétique du VD contre seulement 17 % dans le groupe traité par héparine standard ($p = 0{,}005$). En revanche, il n'y a pas d'effet sur la mortalité ou les récidives emboliques.

Toutes ces études ont démontré que les agents fibrinolytiques avaient la capacité de désobstruer plus rapidement que l'héparine l'arbre artériel pulmonaire et donc de baisser les résistances artérielles pulmonaires et d'améliorer les paramètres hémodynamiques du patient. Mais aucune d'elles n'a démontré une réduction de morbidité ou de mortalité chez les patients traités par thrombolytiques.

Deux études ont évalué la fibrinolyse sur des EP soit massives soit submassives, avec comme critère de jugement principal la mortalité ou la nécessité pendant l'hospitalisation d'une intensification du traitement.

Récemment, le même auteur [42] a publié une étude multicentrique randomisée et en aveugle sur des patients ayant une EP en état stable mais avec soit une hypertension artérielle pulmonaire, soit une dysfonction ventriculaire droite diagnostiquée par une échographie cardiaque. Deux cent cinquante-six patients ont été inclus dans un groupe traité par héparine seule ou altéplase 100 mg sur 2 heures. L'objectif primaire était de mettre en évidence une réduction dans le groupe fibrinolyse soit de la mortalité hospitalière, soit d'une détérioration clinique nécessitant une intensification du traitement (définie par le recours aux catécholamines, une thrombolyse secondaire, une intubation endotrachéale, des manœuvres de réanimation cardiopulmonaires, une embolectomie chirurgicale en urgence ou une fragmentation du thrombus par cathéter). Le groupe héparine a nécessité plus d'intensification de traitement que le groupe altéplase ($p = 0{,}006$) et la probabilité à j30 de patients survivants libres de tout évènement est significativement plus importante dans le groupe altéplase que dans le groupe héparine ($p = 0{,}005$). Néanmoins la mortalité dans chacun des groupes n'est pas significativement différente (3,4 % dans le groupe héparine-altéplase versus 2,2 % dans le groupe héparine : $p = 0{,}71$). La différence entre les deux groupes s'est faite essentiellement sur les intensifications de traitement qui ont été beaucoup plus importantes dans le groupe héparine que dans le groupe héparine-altéplase. Une analyse multivariée a mis en évidence que les facteurs qui déterminent une augmentation du recours à l'intensification du traitement ou du décès intrahospitalier sont : le traitement par héparine seule (RR 2,63 ; 95 % IC 1,32-5,26 ; $p = 0{,}006$), l'âge > 70 ans (RR 2,29 ; 95 % IC 1,14-4,6 ; $p = 0{,}02$), le sexe féminin (RR 2,68 ; 95 % IC 1,34-5,36 ; $p = 0{,}005$), la présence d'une hypoxémie (RR 3,57 ; 95 % IC 1,55-8,20 ; $p = 0{,}003$). Malgré l'intérêt de cette étude, il n'en reste

pas moins que sur des EP non en état de choc, l'utilisation des fibrinolytiques ne modifie pas le critère objectif majeur qu'est la mortalité.

Enfin, une étude publiée en 1995 par Jerjes-Sanchez [43] sur un très petit nombre de patients (8 patients) en état de choc (EP massive) a randomisé les patients soit dans un groupe héparine seule soit dans un groupe SK. Les quatre patients du groupe SK ont survécu alors que les quatre patients du groupe héparine sont décédés. Le temps écoulé entre le début des symptômes et la mise en route du traitement spécifique (héparine ou SK) a été plus long dans le bras héparine que dans le bras SK, ce qui rend les résultats controversables.

À ce jour il n'y a pas d'étude établissant de façon prospective que le traitement fibrinolytique réduit la mortalité dans l'EP sans critère de gravité clinique (y compris quand l'échographie cardiaque met en évidence un retentissement cardiaque droit). Lorsqu'il existe un état de choc, la fibrinolyse a montré qu'elle pouvait réduire la mortalité. En revanche, toutes les études montrent que comparativement à l'héparine, la désobstruction vasculaire était plus rapide mais qu'à partir de 7 jours le degré de désobstruction était équivalent avec les deux traitements. À distance, des études limitées semblent montrer que la fibrinolyse pourrait améliorer la restauration de la microcirculation pulmonaire : cela reste à confirmer.

■ Agents fibrinolytiques : effets secondaires ?

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent l'efficacité clinique de la fibrinolyse reste controversée. Cette controverse est d'autant plus marquée que les effets secondaires de ce traitement relatés dans l'ensemble des études semblent majeurs. La principale complication du traitement thrombolytique est l'hémorragie. Celles qui sont principalement répertoriées sont les hémorragies au point de ponction, ou les hémorragies spontanées digestives, rétropéritonéales ou cérébrales. La plupart des études distinguent les hémorragies majeures et les hémorragies mineures. Les hémorragies majeures se définissent comme les hémorragies intracérébrales (HIC) fatales, les hémorragies nécessitant le recours à la chirurgie ou à la transfusion. Si l'on reprend l'ensemble des études évoquées précédemment, le taux d'hémorragie majeure répertorié lors de l'utilisation de l'héparine va de 0 à 27 % alors que les patients traités par thrombolytiques ont de 0 à 48 % de complications majeures. Il est notable que les études les plus récentes montrent une diminution des complications hémorragiques par rapport aux premières études. La dernière étude publiée en 2002 montre sur un groupe de 114 patients fibrinolysés une seule complication hémorragique majeure non fatale. Cette évolution favorable est liée à plusieurs facteurs : arrêt des investigations invasives [44] et meilleur respect des contre-indications. Le type de fibrinolytique utilisé ne semble pas déterminant dans la survenue d'accident hémorragique (13,7 % avec le rt-PA, 10,2 % avec l'UK et 8,8 % avec la SK). La complication principale reste l'HIC qui survient en moyenne dans 1,2 % des cas et qui induit un décès une fois sur deux. Si l'on se réfère aux études sur la fibrinolyse dans la pathologie coronarienne, il semblerait que le risque d'HIC soit légèrement plus élevé avec le rt-PA qu'avec la SK. Ceci n'est pas mis en évidence sur les séries de fibrinolyse dans la maladie veineuse thromboembolique. La présence d'une néoplasie ou d'un anévrisme intracrânien, un accident vasculaire cérébral récent ischémique ou hémorragique, une chirurgie ou un traumatisme crânien, de même qu'une hypertension artérielle diastolique sont des facteurs de risque de survenue d'une HIC. Les contre-indications à la fibrinolyse doivent donc être respectées (Tableau 1), mais bien sûr en cas d'EP en état de choc, elles sont relatives : le bénéfice/risque de leur utilisation doit être discuté au cas par cas.

Si l'on se réfère aux registres publiés de patients fibrinolysés dans l'EP on retrouve dans ICOPER un taux d'hémorragie majeure de 21,7 % dans le groupe fibrinolyse contre 8,8 % dans le groupe héparine ; un taux de transfusion de 11,5 % dans le groupe fibrinolyse contre 7,7 % dans le groupe héparine.

La complication hémorragique majeure est l'HIC qui survient, si l'on réunit 896 patients d'études diverses, chez 1,2 % des patients (un patient sur deux en décède alors).

Tableau 1.
Contre-indications absolues et relatives à la fibrinolyse.

Contre-indications absolues au traitement fibrinolytique dans l'embolie pulmonaire
Hémorragie active
Hémorragie intracrânienne
Contre-indications relatives au traitement fibrinolytique dans l'embolie pulmonaire
Accident vasculaire cérébral ou traumatisme ou chirurgie intracrâniale ou intraspinale datant de moins de 2 mois
Pathologie intracrânienne active (anévrisme, malformation vasculaire, néoplasie)
Hémorragie interne majeure dans les 6 derniers mois
Hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique ≥ 200 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 110 mmHg)
Risque hémorragique comme insuffisance rénale ou hépatique sévère
Chirurgie majeure, ponction d'un vaisseau incompressible, biopsie d'organe ou accouchement datant de moins de 10 jours
Endocardite
Grossesse
Rétinopathie hémorragique
Péricardite
Anévrisme
Traumatisme majeur ou mineur récent, incluant des manœuvres de ressuscitation

Recommandations de la fibrinolyse dans l'EP en 2005

Trois grandes recommandations internationales ont été faites sur la fibrinolyse de l'EP. Celles de l'ACCP (American College of Chest Physician) publiées en 2004 dans Chest [45], celles de la British Thoracic Society (BTS) [46] et celles de l'European Heart Society (EHS) de 2000 [1]. En France, le GITA (Groupe interdisciplinaire Trousseau sur les antithrombotiques) et le groupe des maladies vasculaires de la SPLF (Société de pneumologie de langue française) ont avec l'accord de l'ACCP et de Chest, diffusé dans la Revue des maladies respiratoires des recommandations conformes et superposables aux recommandations de l'ACCP mais traduites en langue française [47]. Globalement, toutes les sociétés savantes s'accordent à recommander la fibrinolyse de l'EP lorsque l'état hémodynamique des patients est instable. Les protocoles de courte durée sont à privilégier par rapport aux protocoles de perfusion prolongée (12 à 24 heures). Il est fortement recommandé aux cliniciens de ne pas utiliser les thrombolytiques localement in situ via un cathéter. Toutes les recommandations préconisent de ne pas utiliser la fibrinolyse (recommandation de grade A) lors d'EP sans retentissement droit. Pour les EP submassives, c'est-à-dire stables au niveau hémodynamique mais avec un cœur pulmonaire aigu, l'ACCP, la BTS et la Task Force de la Société européenne de cardiologie restent réservées quant à leur utilité pour le patient en termes cliniques et ils préconisent toujours que des études supplémentaires soient réalisées. Quelques auteurs publient par ailleurs sur le sujet des recommandations d'expert plus ouvertement favorables à la fibrinolyse, dans le cadre notamment des EP submassives. Mais l'analyse factuelle des données actuelles ne permet pas à ce jour de le confirmer.

Les modalités pratiques d'administration et les fibrinolytiques qui sont reconnus par la FDA aux État-Unis et par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en France (autorisation de mise sur le marché) sont :

- la streptokinase à la dose de 250 000 UI en dose de charge puis 100 000 UI/h pendant 24 heures ;

- l'urokinase à la dose de 4 400 UI/kg en dose de charge puis 2 200 UI/kg sur 12 heures ;
- le rt-PA à la dose de 100 mg sur 2 heures est celui qui est le plus utilisé et recommandé.

La retéplase n'est pas à ce jour approuvée par la FDA bien qu'elle semble être prometteuse dans la fibrinolyse de l'EP. Son administration se fait en un bolus de 10 UI à 30 minutes d'intervalle.

D'autres protocoles d'utilisation des trois principaux agents fibrinolytiques peuvent être utilisés car ils ont montré sur des études bien menées leur efficacité et leur innocuité mais la force de ces études est moins importante que la force de celles qui ont validé par exemple le rt-PA en 2 heures qui reste le traitement le plus utilisé.

Ces protocoles sont :

- urokinase : un bolus de 1 000 000 en 10 minutes puis une perfusion de 2 000 000 en 110 minutes [26] ;
- streptokinase en 2 heures [28] ;
- bolus de rt-PA de 0,6 UI/kg sans dépasser la dose de 50 UI en 10 minutes [30, 31].

Il est recommandé avant d'utiliser des thrombolytiques de doser l'hémoglobine, l'hématocrite, les plaquettes et de réaliser une détermination du groupe sanguin. Les contre-indications qui sont pratiquement toutes relatives doivent être recherchées et in fine l'utilisation ou non du fibrinolytique sera toujours soumise à une analyse critique pour chaque patient indépendamment du bénéfice/risque de son utilisation. L'héparine doit être arrêtée durant la perfusion de UK ou de SK. L'héparine sera reprise quand le fibrinogène remonte au-dessus de 1 g/l et que le temps de céphaline activateur mesuré toutes les 2 à 4 heures après la fin de la perfusion de fibrinolytique redevient inférieur à 100 secondes. Pour le rt-PA ou la retéplase, l'arrêt de l'héparine est optionnel. Il n'y a pas de justification à surveiller d'autres paramètres de coagulation et notamment le taux de fibrinogène.

■ Utilisation des thrombolytiques en pratique : études rétrospectives

Plusieurs études se sont intéressées à analyser de façon rétrospective des groupes de patients qui ont été soumis au traitement fibrinolytique dans un contexte d'EP.

L'étude MAPPET [9] publiée en 1997, qui est un registre d'EP graves, montrait que le recours à la fibrinolyse précoce (< 24 heures) était d'autant plus fréquent que le patient était grave (23 % dans le groupe avec un cœur pulmonaire aigu échographique, groupe 1 ; 22 % dans le groupe avec un cœur pulmonaire aigu et avec un épisode d'hypotension mais ne nécessitant pas de recours aux catécholamines à des doses supérieures à 5 gamma/kg/min, groupe 2 ; 40 % dans le groupe avec choc cardiogénique, groupe 3 ; et 67 % dans le groupe nécessitant une réanimation cardiopulmonaire, groupe 4). La fibrinolyse tardive sur cette étude, c'est-à-dire au-delà de 24 heures après le diagnostic est au contraire plus fréquente dans les deux premières catégories de patient (19 % et 18 % des patients) et est plus faible dans les deux dernières catégories (3,9 % et 10 % des patients). Dans cette étude, l'utilisation des fibrinolytiques est donc assez importante mais en même temps assez surprenante : dans les groupes ayant un cœur pulmonaire aigu sans état de choc elle est utilisée dans 40 % (groupe 1) à 43 % (groupe 2) des cas alors que cela n'est pas démontré et dans les formes graves elle est utilisée dans 43,9 % (groupe 3) à 77 % (groupe 4) des cas. La mortalité liée à l'EP malgré ces thérapeutiques reste importante : 7,1 % dans le groupe 1, 14 % dans le groupe 2, 23 % dans le groupe 3 et 60 % dans le groupe 4.

En 2001, Hamel [48] a comparé de façon rétrospective 64 patients ayant une EP stable cliniquement mais fibrinolysés et il les a appareillés à un groupe de patient ayant les mêmes caractéristiques cliniques et le même rapport ventriculaire droit sur ventriculaire gauche à l'échographie, mais qui avaient eux été traités par héparine non fractionnée. Les deux groupes ne diffèrent en rien d'un point de vue clinique. La mortalité intrahospitalière est supérieure dans le groupe fibrinolysé (4 patients contre aucun dans le groupe héparine, ce qui n'est pas significatif). Les récidives d'EP ne diffèrent pas dans les deux groupes. En revanche, les complications hémorragiques sont significativement plus fréquentes dans le groupe fibrinolysé (10 patients versus aucun) avec une différence également significative sur les complications hémorragiques graves (6 patients versus 0). La conclusion de ce travail monocentrique est que la fibrinolyse ne montre pas d'efficacité et serait même plutôt délétère sur des patients en état stable mais avec un cœur pulmonaire aigu.

En 2003, Ota [49] rapporte sur ce sujet l'expérience japonaise. Il compare de façon rétrospective un groupe de patients consécutifs fibrinolysés (104 patients) et un groupe de patients traités par héparine standard (40 patients). Les auteurs ont analysé séparément le devenir et les caractéristiques des patients en fonction de la thérapeutique instaurée. Les deux groupes diffèrent uniquement sur l'âge : 65 ± 14 ans pour le groupe fibrinolysé et 57,6 ± 15,8 ans pour le groupe non fibrinolysé. Dans les deux groupes le taux de patient en état de choc initial ou en état de choc prolongé est comparable (47 % dans le groupe anticoagulé versus 33 % dans le groupe fibrinolysé). Il n'est pas fait mention dans cette étude des données de l'échographie cardiaque. In fine, il n'y a pas de réduction de mortalité dans le groupe fibrinolysé par rapport au groupe non fibrinolysé. Les évènements hémorragiques ne sont pas plus importants dans le groupe fibrinolysé. L'analyse multivariée des facteurs prédictifs de mortalité dans cette étude ne retrouve que deux facteurs prédictifs de mortalité : l'âge au-dessus de 65 ans et l'état de choc initial. L'absence de fibrinolyse n'aggrave pas le pronostic.

Ces études rétrospectives, comme on le voit, n'arrivent pas à montrer le bénéfice de la fibrinolyse, que les patients soient ou ne soient pas en état de choc.

■ Y a-t-il des échecs à la fibrinolyse et que faire en cas d'échec ?

Un travail rétrospectif [50] a repris 10 ans de fibrinolyse dans l'EP massive ou submassive. Vingt-six pour cent des patients se présentant pour EP ont été fibrinolysés dans cette population devant un état de choc ou un retentissement cardiaque droit. Huit pour cent de ces patients sont considérés comme en échec d'une première ligne fibrinolyse avec persistance d'une instabilité hémodynamique ou d'une dysfonction ventriculaire droite à l'échographie cardiaque. Au décours, certains patients sont de nouveau fibrinolysés avec un autre produit (26 patients) alors que d'autres bénéficient d'une embolectomie chirurgicale (14 patients). Ces deux groupes de patients bien que non randomisés ne diffèrent pas significativement. Néanmoins il n'est rien rapporté concernant le caractère plus ou moins proximal des thrombi. Le pronostic des patients opérés est meilleur en termes de mortalité hospitalière (7 % versus 38 %), de récidive précoce d'EP (0 % versus 35 %) ou de complication hémorragique grave. Il est à noter que 100 % des patients embolectomisés ont subi la pose d'un filtre cave contre 31 % dans le groupe fibrinolysé.

■ Conclusion

Au total, la fibrinolyse dans l'EP fait l'objet d'un consensus lorsque le patient est en état de choc. Elle accélère alors la

reperfusion, la baisse des résistances, l'amélioration hémodynamique et la mortalité des patients. Elle fait également l'objet d'un consensus lorsque les patients ne présentent aucun critère de gravité et notamment pas de cœur pulmonaire aigu. Elle reste malgré ses performances incontestables sur la désobstruction précoce très controversée dans des situations d'EP avec cœur pulmonaire aigu mais non en état de choc (EP submassives). Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer son rôle bénéfique sur la mortalité dans ce sous-groupe de patients. Dans l'immédiat, dans cette situation il est préconisé une surveillance très rapprochée du patient, et le recours secondaire à cette thérapeutique en cas d'évolution défavorable avec apparition de signes de choc clinique. La réticence importante à l'utilisation de ces molécules dans les EP sans critère de gravité est d'autant plus justifiée que cette molécule est responsable d'un nombre important de complications hémorragiques dont certaines sont fatales. L'abandon des procédures diagnostiques invasives et le respect scrupuleux des contre-indications ont néanmoins considérablement réduit dans les études les plus récentes le nombre de ces complications. Des études sont encore nécessaires pour identifier les patients qui pourraient bénéficier de ces thérapeutiques en dehors des patients en état de choc clinique.

Remerciements : Dr Catherine Adam, Dr Bruno Gallet, service de cardiologie de l'hôpital d'Argenteuil, pour la documentation iconographique.

Références

[1] Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2000;**21**:1301-36.

[2] Wood K. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;**121**:877-905.

[3] Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thrmboembolism within defined urban population: the city of Malmo. *APMIS* 1998;**106**: 378-84.

[4] Morrell MT, Dunnill MS. The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg* 1968;**55**:347-52.

[5] Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;**108**:978-81.

[6] Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionned heparin for acute pulmonary embolism: the THESEE Study Group: Tinzaparine ou Heparine Standard. *N Engl J Med* 1997; **337**:663-9.

[7] The Columbus Investigators. Low-weight-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;**337**:657-62.

[8] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;**353**:1386-9.

[9] Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1165-71.

[10] Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, Sakuma M, Okada O, Nakanishi N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol* 2001;**24**:132-8.

[11] Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;**101**:2817-22.

[12] Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Prediction adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;**84**:548-52.

[13] Kucher N, Goldhaber S. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;**108**: 2191-4.

[14] Goldhaber S, Elliott G. Acute pulmonary embolism: part II. Risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation* 2003;**108**:2834-8.

[15] Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic finding with patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;**100**:598-603.

[16] Ferretti GR, Collomb D, Ravey JN, Vanzetto G, Coulomb M, Bricault I. Severity assessment of acute pulmonary embolism: role of CT angiography. *Semin Roentgenol* 2005;**40**:25-32.

[17] Quiroz R, Kucher N, Schoedf UJ, Kipfmueller F, Solomon SD, Costello P, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;**109**:2401-4.

[18] Pacouret G, Barnes SJ, Hopkins G, Charbonnier B, et al. Rapid hemodynamic. Haemodynamic effects of double bolus reteplase versus altemplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999; **138**:39-44.

[19] Adams BD, Kim JY, Jackson WO. Tenecteplase and return os spontaneous circulation after refractory cardiopulmonary arrest. *South Med J* 2004;**97**:1015-7.

[20] Dong N, Da Cunha V, Citkowicz A, Wu F, Vincelette J, Larsen B, et al. P-selectin-targeting of the fibrin selective thrombolytic Desmodus rotundus salivary plasminogen activator alpha 1. *Thromb Haemost* 2004;**92**:956-65.

[21] Ding BS, Zhou YJ, Chen XY, Zhang J, Zhang PX, Sun ZY, et al. Lung endothelium targeting for pulmonary embolism thrombolysis. *Circulation* 2003;**108**:2892-8.

[22] Ouriel K. Safety and efficacy of the various thrombolytic agents. *Rev Cardiovasc Med* 2002;**3**(suppl2):S17-S24.

[23] Urokinase-Streptokinase Embolism Trial. phase 2 results – a cooperative study. *JAMA* 1974;**229**:1606-13.

[24] Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;**2**:293-8.

[25] Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:239-45.

[26] Goldhabert SZ, Kessler CM, Heit JA, Elliott CG, Friedenberg WR, Heiselman DE, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**:24-30.

[27] Meneveau N, Schiele F, Vuillemenot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism: a randomized trial assessing right heart hemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;**18**:1141-8.

[28] Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuillemenot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1057-63.

[29] Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G, et al. Intravenous and intrapulmonary tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988;**77**:353-60.

[30] Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis: an international multicenter randomized trial. *Chest* 1994;**106**:718-24.

[31] Sors H, Pacouret G, Azarian R, Meyer G, Charbonnier B, Simonneau G. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994;**106**:712-7.

[32] Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;**80**:184-8.